

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

43 N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DUBAUD

Né le 23 octobre 1905, à Biars (Lot)

POUVOIR PHYLLACTIQUE
DES
EAUX MINÉRALES
FRANÇAISES

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre DUBAUD

Né le 23 octobre 1905, à Biars (Lot)

POUVOIR PHYLACTIQUE
DES
EAUX MINÉRALES
FRANÇAISES

Président : M. LOEPER, professeur

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1933

DOYEN... M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Ana.omie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	N...
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie	DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	LENORMANT.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale.....	BEZANÇON.
	ICHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale...	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	N...
	N...
Clinique chirurgicale.....	CUNÉO.
	GRÉGOIRE.
Clinique ophtalmologique.....	GOSSET.
Clinique urologique.....	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeurs sans chaire.....	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiatrie.
 N. Physiologie.
 AUBERTIN Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.)... Pathologie médicale.
 BROcq Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT Pathologie chirurgicale.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER Pathologie expérimentale.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATFLLIER ... Pathologie chirurgicale.
 GIROUD Histologie.
 HARVIER Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 HUTINEL Pathologie médicale.
 JOANNON Hygiène.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.

MM.

LABBÉ (Henri) . Chimie biologique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAITRE Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LÉVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 N. Histologie.
 MONDOR Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOURE Pathologie chirurgicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie
 médicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE Histologie.
 VIGNES Obstétrique.
 TROISIÈRE..... Pathologie expérimentale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DEBRÉ Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 FIESSINGER .. Clinique médicale.
 LAIGNEL-LEVASTINE. Clinique médicale
 BASSET Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU Clinique chirurgicale.
 MOCQUOT Clinique chirurgicale.
 PROUST Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ ... Clinique chirurgicale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LÉVY-SOLAL .. Clinique obstétricale.
 METZGER Clinique obstétricale.
 GUENIOT Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
chaire		
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PÈRE

A MA MERE

Faible témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MON ONCLE

LE PROFESSEUR DELLUC

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital de la Pitié
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous fit le grand honneur de
présider cette thèse.*

A M. LE DOCTEUR PAUL FEREYROLLES

Médecin consultant à La Bourboule

Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui nous inspira le sujet de cette
thèse et nous guida de ses conseils.*

A M. LE DOCTEUR HÉRAUX

Ex-interne des Hôpitaux

Assistant de puériculture à la Maternité de l'Hôpital Bretonneau

En témoignage d'amicale gratitude.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

CLERMONT-FERRAND

M. le Professeur CASTAIGNE

M. le Professeur PIOLLET

PARIS

M. le Docteur FÉLIX RAMOND

M. le Docteur GERNEZ

M. le Professeur RICHET

M. le Docteur HALLÉ

M. le Docteur BROUARDEL

M. le Docteur LORTAT-JACOB (*in memoriam*)

M. le Professeur agrégé METZGER

M. le Docteur AUBOURG

A la mémoire du Docteur BILLARD

A Monsieur le Docteur DODEL

A M. le Docteur PERRIN

A M. le Docteur MOUGEOT

*Qui nous ont fait bénéficier d'une
précieuse documentation.*

POUVOIR PHYLACTIONIQUE DES EAUX MINÉRALES FRANÇAISES

INTRODUCTION

Bien que la science biologique moderne soit loin du Sinclisme des Anciens et s'efforce à envisager les phénomènes du monde vivant d'une façon froide et objective, elle renferme encore certaines notions empreintes de téléologie. D'ailleurs, si la science pure doit être objective et pour ainsi dire inhumaine, ses applications médicales doivent être avant tout utilitaires, donc visant un but.

Parmi les notions gindistes de la biologie, celle de la « défense de l'organisme » a, de tous les temps, joué un rôle tout à fait privilégié. L'organisme vivant possède non seulement une individualité psychologique, mais aussi une sorte de conscience organique qui réagit contre le milieu extérieur, qui lutte, qui se défend. La conception physico-chimique de Claude Bernard se dégagea de ces notions, mais les derniers progrès de la physiologie générale tendent à nouveau vers une sorte de néo-vitalisme.

Bien entendu, les diverses conceptions de la *défense*

de l'organisme varièrent beaucoup au cours des siècles. Lorsque Hippocrate parle de *Natura mediatrica*, cela n'a pas la précision de notions telles que la phagocytose, la formation d'anticorps et d'antitoxines, la mise en œuvre des processus fort complexes de la fonction antitoxique que la science moderne a mis en évidence. Néanmoins, l'idée générale reste toujours la même : celle d'une sorte de volonté organique tendant vers un but, celui de la conservation de l'être.

* *

Dans ce travail, éminemment médical, nous conserverons ce langage finaliste qu'aucun pourrait trouver antiscientifique. Cependant, nous pensons qu'il ne s'agit là que d'une image, d'une analogie entre vie psychologique et vie physiologique. Aussi, nous élevons-nous contre certaines conceptions où la force mystérieuse de la « défense organique » et de la « mémoire cellulaire » sont mises au centre même du problème.

Nous sommes persuadés que l'être vivant obéit aux lois physico-chimiques qui gouvernent la matière, mais certains phénomènes ont comme résultat le triomphe de l'organisme contre certains corps étrangers tendant à l'anéantir. Envisageant les faits en médecin, nous pouvons parfaitement bien qualifier ces phénomènes de processus de défense.

Parmi ceux-ci nous distinguerons des processus spontanés et des processus provoqués,

Aux processus spontanés appartiennent les faits d'immunité. Nous n'insistons pas sur l'immunité qui est loin de notre sujet. Il s'agit là une sorte d'insensibilité de l'organisme aux influences étrangères. Elle se fait par le mécanisme d'anticorps circulants, de la phagocytose, etc...

Les processus provoqués sont multiples. On en distingue trois bien connus depuis des temps fort anciens :

a) *L'accoutumance* est le pouvoir de l'organisme de s'habituer à une substance toxique et d'en supporter des doses fortes à condition que cette substance lui soit administrée en quantité graduellement croissante. L'organisme accoutumé, détruit plus facilement le poison ou bien il s'agit d'une véritable modification des éléments cellulaires sensibles (Lewin). Ces faits sont très bien connus pour substances toxiques stupéfiantes : morphine, cocaïne, alcool, etc...

b) *L'antagonisme* est un processus essentiellement physiologique. Il consiste en la neutralisation du poison, non pas chimique, mais fonctionnelle. Un poison, par exemple, l'atropine introduit dans l'organisme déterminera ces troubles dépendant de l'inhibition des terminaisons présympathiques. Or, ces effets vont se trouver neutralisés par l'administration de pilocarpine qui, elle, excite ces mêmes terminaisons nerveuses.

c) *L'antidotisme* est la forme la plus simple de la lutte antitoxique, c'est la neutralisation chimique ou physique du poison. L'antidote se combine chimiquement au poison et cette combinaison est atoxique. Les exemples les plus simples sont la neutralisation des alcalis par les acides, celle des dérivés cyanhydriques par le soufre (formation de sulfocyanures), la précipitation des alcaloïdes par le tannin, etc...

Les phénomènes d'immunité appartiennent également à l'antidotisme, les antitoxines agissent sur les poisons bactériens par neutralisation chimique.

*
* *

Tels sont les phénomènes de défense antitoxiques actuellement bien connus (tout au moins en fait, leur mécanisme reste pour la plupart très obscur) et classés. Mais ce qui nous intéresse le plus dans ce travail, c'est l'existence de processus antitoxiques qui ne paraissaient pas pouvoir entrer dans la classification ci-dessus.

Comme nous le verrons par la suite, G. Billard a découvert en 1926 un phénomène ou, plus exactement, un certain nombre de phénomènes désignés par le terme de *pouvoir anagotoxique* ou de *phylaxie*. Ce sont ces phénomènes qui, déterminés par l'administration de certaines eaux minérales, forment le sujet de notre thèse. Billard pensait que tous ces faits pourraient s'expliquer par un même mécanisme essentiellement cellulaire et physico-chi-

mique. D'autres expérimentateurs, M. Ferreyrolles; MM. Perrin, Cuénot, croient devoir les dissocier et distinguer parmi eux plusieurs ordres de faits. Nous ne voulons pas anticiper ici sur la description des phénomènes ni sur leur explication qui seront tentées tout au long de ce travail.

Mis à part l'*anagotoxie* qui rentre peut-être dans le cadre de l'antidotisme, les phénomènes de phylaxie se caractérisent par l'absence de toutes modifications humorales, par leur non-spécificité et par leur durée limitée. Il n'y a pas d'antagonisme, pas de neutralisation chimique. Selon toute vraisemblance, les deux substances en question : poison et agent phylactique, se rencontrent au niveau même de la cellule sensible. Nous reviendrons sur tous ces faits-là en détails.

*
* *

Avant d'observer notre sujet nous voudrions montrer l'affinité des phénomènes de phylaxie avec certains phénomènes connus sous des noms différents et seule différence fondamentale entre la phylaxie et des faits décrits sous le même nom ou des noms analogues.

Comme nous le verrons plus loin, la phylaxie a des rapports étroits avec certains faits décrits par Perrin et Cuénot sous le nom de *métathèse* et également avec l'action de l'anatoxine de Ramon, utilisée avec succès contre la diphtérie, le tétanos, les venins de serpent, etc...

Par contre la phylaxie de Billard n'a aucun rapport avec certains faits décrits sous le même nom (Flandrin, Tzanck et Roberti; Darier et Tzanck). Les premiers désignent par le nom de phylaxie la prévention de certains accidents toxiques des novarsénobenzène par leur mélange préalable avec le sang du malade; Dariez et Tzanck donnent le nom général de phylaxie à un certain nombre de procédés thérapeutiques agissant par des « mécanismes caractérisés par absence de spécificité ». Ils rangent dans ce cadre les médications par chocs, la protéinothérapie, le colloïdothérapie, etc...

On voit donc que tout cela n'a aucun rapport avec la phylaxie de Billard. M. Tzanck d'ailleurs nomme actuellement les phénomènes ci-dessus de la bio-phylaxie pour éviter toute confusion.

*
* *

Nous exposons dans ce travail les faits relatifs à la phylaxie par certaines eaux minérales françaises. Après avoir esquissé l'histoire de la question :

(I). Nous en montrerons les bases expérimentales; (II) nous résumerons ces diverses hypothèses qui ont été émises pour l'expliquer (III) et enfin nous insisterons sur les conséquences pratiques, thérapeutiques de ces faits (IV).

CHAPITRE I

HISTORIQUE

On sait que le phénomène de la phylaxie a été découvert par G. Billard, de Clermont-Ferrand, en 1926. L'authenticité de cette découverte, la nouveauté des faits que l'auteur a apporté ne sont plus contestées par personne. Y a-t-il eu cependant des précurseurs dans la voie de la découverte de ces faits? L'existence de tels précurseurs ne diminue en rien le mérite de Billard, puisque c'est lui qui, le premier, a réussi à condenser les faits épars et à leur donner une unité.

D'ailleurs, Billard lui-même avoue modestement d'avoir été inspiré par la médecine populaire. « Je me permets d'évoquer ici — dit-il, — la grande silhouette d'un vieux pâtre, drapé dans sa « limousine » antique et se profilant sur le ciel, au flanc de l'un des pays de la chaîne des Dômes. Ses poings au menton, serrant un long bâton noueux, sa face glabre figée dans la contemplation des horizons lointains, il m'apparut, un jour dans cette attitude sculpturale; depuis notre entrevue, je l'évoque

comme la statue animée de l'empirisme séculaire, de l'empirisme de nos paysans, de l'empirisme médical même; car n'est-il pas aussi le guérisseur « des bêtes » et parfois des gens? »

Or, c'est un de ces empiriques qui ont appris à Billard que les moutons ivres de spartéine, ayant brouté les pousses de genêts, sont insensibles au venin de vipère. C'est par hasard, à la suite de la vérification expérimentale de ce fait, que Billard a découvert l'action phylactique des eaux minérales. Voulant augmenter la vitesse de diffusion de l'agent phylactique, Billard eut l'idée d'injecter en même temps une solution d'électrolytes. C'est ainsi, en quelque sorte par hasard, que Billard a constaté que l'administration simultanée de l'eau de la Bourboule (Source Choussy) et du Mont-Dore (Source Madeleine) empêche la production d'une intoxication sparténique.

N'y a-t-il pas eu d'autres faits de la même catégorie signalés autrefois? En 1894, Roux a signalé l'inactivation du venin de cobra par le sérum antitannique; en 1907 Calvette, en 1908, Marie et Tiffeneau, en 1925 Dufour et Duhamel signalent des faits qui peuvent être rangés dans le cadre de la phylaxie.

En ce qui concerne les eaux minérales, Garrigon (de Toulouse), J. Dadet, en 1914, signalent des faits qui permettent de prévoir une aérothérapie scientifique dans l'avenir.

*
* *

Pour revenir à l'histoire de la phylaxie même, en particulier à celle de la phylaxie par les eaux minérales, nous avons vu comment Billard a été amené à découvrir le phénomène et à constater le pouvoir phylactique de certaines eaux des stations thermales d'Auvergne.

Après des expériences concernant le pouvoir phylactique de la spartéine contre le venin de vipère, celui de certaines eaux contre la spartéine, cet auteur étudie l'inactivation de certains poisons microbiens (toxique tétanique et *tanua* diphtérique) par la spartéine; puis étudiant systématiquement les sources thermo-minérales d'Auvergne, il montre leurs propriétés inactivantes vis-à-vis d'autres neurotoxines.

Très rapidement, d'autres auteurs s'attardent à l'étude du phénomène et c'est ainsi que naissent des travaux d'un grand nombre d'auteurs sur lesquels nous reviendrons en détail par la suite. Un élève de Billard, Dodel, s'attache en particulier à l'étude du mécanisme de la phylaxie. D'autres, en particulier Ferreyrolles, précisent certains points de la question. Dans leur rapport présenté à la séance solennelle de la Société d'hydrologie, Ferreyrolles, Monod et Boucomont arrivent à modifier légèrement la conception originelle de Billard sur l'unité du phéno-

mène, tout en gardant l'esprit dans lequel leur regretté maître a conçu l'explication des faits.

En dehors de Billard et de ses élèves, nous retiendrons tout particulièrement les travaux de Mougeot et Aubertot, de Violle et Giberton et surtout ceux de Perrin et Cuénot.

Des points de détail ont été étudiés par Dujarric de la Rivière, Tivier et Lafaille, par Mme Phivallix, etc...

* * *

Tel que cette brève mise au point va le présenter, le problème de la phylaxie reste encore une question tout à ses débuts.

Les travaux hydrologiques de Billard et de ses élèves ont ouvert la voie à une hydrologie non plus empirique, mais expérimentale et conçue dans un véritable esprit scientifique. Dans un article récent, Loeper, Mougeot et Aubertot montrent nettement l'évolution de cette nouvelle manière de concevoir l'hydrologie. La découverte de la phylaxie semble ouvrir une véritable ère nouvelle et dans ce renouvellement le principal mérite revient, sans aucun doute, à Billard.

Il n'est pas moins vrai que le problème qui nous occupe renferme encore une très grande part d'inconnu. Un grand effort sera encore nécessaire pour préciser d'une part les faits théoriques concernant la phylaxie, d'autre part les applications pratiques de ce pouvoir antitoxique des eaux minérales. La

plus grande partie des maladies peut, en fin de compte être imputée à une intoxication. L'art de prévenir et de guérir les maladies consiste donc à trouver les agents qui permettront de protéger l'organisme contre les poisons, causés des maladies.

La phylaxie est destinée à apporter un véritable renouvellement de la thérapeutique en général et de l'hydrologie en particulier.

CHAPITRE II

BASES EXPÉRIMENTALES

Si l'idée première de la phylaxie est née de l'observation d'un fait empirique, toute la notion a été étayée par une expérimentation solide et méthodiquement conduite. Nous n'insistons dans ce travail que sur les expériences qui concernent les eaux minérales et nous renvoyons pour le reste aux exposés de Billard lui-même, de Ferreyrolles, Monod et Boucomont et de Perrin et Cuénot.

Comme nous l'avons déjà dit Billard a été amené par hasard à découvrir l'action phylactique des eaux minérales. Voici le protocole de ses *expériences princeps*.

On injecte à une série de cobayes 10 milligrammes de sulfate de spartéine pour 100 grammes, mélangés à 5 centimètres cubes des eaux minérales suivantes : Châtelguyon (Gubler), Royat (Saint-Mart), Saint-Nectaire (Parc), La Bourboule (Choussy), Mont-Dore (Madeleine). Un animal témoin est injecté avec un mélange de spartéine et d'eau physiologique.

Or, le témoin meurt au bout de 40 minutes, celui traité par Châtelguyon, Royat et Saint-Nec-

taire, au bout d'un temps variant de 39 à 32 minutes, mais les animaux traités par l'eau de La Bourboule et du Mont-Dore *ne présentent pas le moindre signe d'intoxication*.

Billard dégage de ces constitutions deux ordres de conclusions :

1° Certaines eaux hâtent la diffusion de la substance toxique;

2° D'autres, par contre, possèdent un véritable pouvoir phylactique. C'est cette dernière conclusion qui nous intéresse ici avant tout.

Billard a constaté d'autres actions analogues *in vitro* contre les poisons suivants :

Le venin de vipère est inactivé par l'eau de Châtelguyon; la toxine tétanique par l'eau de La Bourboule (Choussy); la toxine diphtérique par l'eau de Saint-Nectaire; le phalline par l'eau de Mont-Doré (Source des Chanteurs).

Mais dans tous ces cas-là, il s'agit d'une neutralisation *in vitro* du poison par l'agent phylactique, c'est-à-dire de cas que plus tard Billard désigna sous le nom d'*action anagotoxique*. Nous verrons plus loin qu'il y a lieu d'établir une distinction fondamentale entre ces faits et les faits de phylaxie proprement dite.

*
* *

Parmi les expériences effectuées *in vivo* il est nécessaire de distinguer deux cas :

a) l'eau minérale est injectée avant la toxine;

b) la toxine est injectée avant l'eau minérale.

Parmi les expériences de la première catégorie, les résultats sont en principe identiques à ceux que l'on obtient *in vitro* mais il y a des variations selon l'intervalle qui sépare l'injection du poison de celle de l'eau phylactisante.

On a ainsi constaté que l'eau de La Bourboule, source Choussy-Perrière, phylactise l'animal contre la toxine tétanique lorsque celle-ci est respectée sept jours après la toxine.

De même, l'eau de Mont-Dore protège contre la spartéine.

Lorsque la toxine est injectée avant l'agent phylactisant, les résultats sont quelquefois nets, d'autrefois un peu moins précis. Billard a pu sauver des cobayes, ayant reçu six heures auparavant une dose mortelle de toxine de toxique en leur injectant de l'eau de Choussy. De même, l'eau du Rocher (Saint-Nectaire) possède un pouvoir caractérisé sur la toxine diphtérique.

Dans tous ces cas d'action *in vivo* le facteur temps intervient dans une mesure très importante. Nous y reviendrons au point de vue de l'interprétation des phénomènes.

*
* *

En dehors des expériences de Billard lui-même, de nombreux travaux sont venus s'ajouter à l'édifice déjà imposant de la théorie phylactique.

Ferreyrolles a étudié l'action curative des eaux

de La Bourboule. Nous reproduisons ci-dessous le protocole de ses expériences :

La dose mortelle étant pour 100 grammes de cobaye de 2 milligrammes de sulfate de strychnine, nous injectons à un cobaye témoin de 440 grammes, 9 milligrammes de sulfate de strychnine; il tombe raide au bout de 45 à 50 secondes, grandes secousses convulsives et mort en 12 minutes.

Un cobaye de 600 grammes, qui a reçu six jours auparavant 10 centimètres cubes d'eau de Choussy-Perrière, reçoit 12 milligrammes de sulfate de strychnine de la même solution et ne présente pas le moindre accident; il broute l'herbe deux minutes après.

Un cobaye de 300 grammes reçoit à 3 heures une injection de 3 centimètres cubes de morphine, à 3 h. 10, stupeur, légère agitation; à 14 h. 15, frisson; à 15 h. 30, grande agitation. Semble avoir des hallucinations, tente de grimper au mur; à 15 h. 45, toujours très agité, frissons, semble avoir perdu le sens de la direction; à 16 h. 16, très abattu, ne se remet complètement que le lendemain.

Un cobaye de 280 grammes reçoit 3 centimètres cubes de morphine; 15 minutes après, dès l'apparition des accidents de frisson et d'agitation, reçoit 10 centimètres cubes d'eau de Choussy; à 15 h. 25, urine abondamment et ne présente aucun autre accident.

La dose de 2 centimètres cubes d'eau de Choussy est injectée un quart d'heure après l'apparition des

accidents à un autre cobaye de même poids qui a reçu également 3 centigrammes de morphine. Il urine également abondamment, présente quelques frissons et n'a pas d'autre accident, il semble cependant se remettre moins rapidement que le précédent.

Dans les mêmes conditions, il a pu, 25 minutes après l'injection d'une solution de cocaïne, supprimer très rapidement les signes d'intoxication chez les cobayes par l'injection de 5 centimètres cubes de Choussy-Perrière.

Violle et Giberton ont expérimenté sur des poissons et ont constaté l'action anagotoxique des eaux de Vittel (Source contre l'hydroxyde de cuivre).

Mougeot et Aubertot se sont attachés à l'étude de la phylaxie et de l'anagotoxie contre la pirotoxine. Les eaux de Contrexéville, de Saint-Nectaire, de Châtelguyon, de La Bourboule et du Mont-Dore ont montré un pouvoir phylactique relatif.

Mlle Crispon et Maurin ont étudié les eaux de Luchon. Celles-ci jaillissent de trois sources très différentes les unes des autres. La grotte est très sulfurée, Ferras l'est beaucoup moins, enfin la source Lepape est radioactive. Or les eaux des deux premières sources phylactisent contre la spartéine, alors que la source Lepape est dépourvue de toute activité phylactique.

Bouchon et Dodel poursuivent actuellement des travaux sur le pouvoir phylactique des eaux du Mont-Dore contre l'intoxication par le chlore gazeux. Il est inutile de souligner l'intérêt de ces re-

cherches pour la thérapeutique de l'intoxication par les gaz asphyxiants.

Nous insistons enfin sur les travaux très consciencieux de Perrin et Cuénot qui ont permis de préciser certains points essentiels de la question. Conformément à leur théorie sur la métathèse sur laquelle nous reviendrons ultérieurement, les auteurs distinguent dans les phénomènes ci-dessous décrits trois catégories de faits :

- a) l'anagotoxie;
- b) la phylaxie immédiate;
- c) la phylaxie médiate.

Dans le cadre de l'anagotoxie, Perrin et Cuénot rangent tous les cas de *neutralisation* « *in vitro* ». Ils reprennent les expériences de Billard et ils confirment l'existence du pouvoir anagotoxique de l'eau du Mont-Dore et de l'eau de La Bourboule vis-à-vis du sulfate de spartéine. Par contre, ils n'arrivent pas à aboutir aux mêmes résultats que Billard à propos de l'action de l'eau de Bourboule sur la toxine tétanique et de l'eau de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique.

Inaugurant une nouvelle technique de recherches, Perrin et Cuénot ont étudié le pouvoir anagotoxique de 44 sources des stations thermales suivantes : Luxeuil, Plombières, Bains-les-Bains, Nancy Thermal, Vittel, Contrexéville, Villeminfroy, Capvern, Bussang, Mont-Dore, La Bourboule, Vichy, Vals, Pougues, Eaux-

Bonnes, Saint-Christan, Forges-des-Eaux et Saint-Honoré. Le matériel de ces expériences était constitué par des larves de moustique. En comptant le nombre de larves survivantes on détermine *l'indice de protection*. La numération des larves survivantes se fait au moment où la dernière larve du lot témoin meurt.

Voici les résultats que donne la méthode pour la microtoxine. Au bout de 22 heures :

La Bourboule.....	25 larves sur 50
Pongus (Saint-Léger).....	30 —
— (Nice).....	29 —
Bussancy (Grande Salmade).....	12 —
— (Petite Salmade).....	11 —
Bussancy (Demoiselles).....	15 —
Mont-Dore (Madeleine).....	12 —
Vals (Saint-Jean).....	16 —
Vichy (Chomel).....	15 —
— (Hauterwe).....	10 —

Une constatation importante faite par Perrin et Cuénot est l'identité du phénomène anagotoxique pour toutes les espèces animales. Ils ont obtenu des résultats analogues avec des vers de terre, des Daphinds, des poissons, des rats, des souris, etc... Nous verrons l'importance de ce fait au point de vue de l'interprétation.

Parmi les phénomènes de *phylaxie proprement dite* Perrin et Cuénot distinguent des phénomènes de deux ordres :

a) la phylaxie immédiate où l'introduction du poison et celle de l'agent phylactique se suivent à quelques minutes d'intervalle et où l'état de protection dure peu;

b) la phylaxie *médiate* où les deux injections doivent être séparées de quelques heures ou même de quelques jours.

C'est ce dernier phénomène seul qui se rencontre par les eaux minérales. C'est donc ce que nous étudierons en détail.

Perrin et Cuénot ont étudié quelques facteurs de cette phylaxie et arrivent aux conclusions suivantes :

a) La substance phylactisante est en même temps anagotoxique vis-à-vis du même toxique.

b) L'injection de cette substance, contemporaine, mais séparée de l'injection toxique, entraîne un état d'hypersensibilité.

c) Pour être phylactisante, une solution doit être employée en solution aqueuse.

d) Dans le sang des animaux phylactisés, il est impossible de mettre en évidence aucune substance antitoxique ou pouvant phylactiser passivement le cobaye.

e) Le moment d'apparition et la durée totale de l'état phylactique sont en rapport étroit avec les doses de sel ou de l'eau minérale utilisées.

f) Il semble impossible de phylactiser à nouveau un animal ayant reçu une injection protectrice quelque temps auparavant. Une nouvelle injection de substance phylactisante vis-à-vis du même toxique détermine un état d'antiphylaxie.

g) Les eaux minérales doivent leur pouvoir phylactisant comme leur pouvoir anagotoxique aux sels minéraux qu'elles contiennent à l'état dissous.

h) Une injection préliminaire de sulfate de spartéine à dose hypomortelle n'entraîne, en aucune manière, l'apparition d'une phylaxie contre une dose mortelle de cette substance.

i) Par contre, elle n'entraîne pas la protection ultérieure par les sels phylactiques contre ce même pouvoir.

j) Les animaux en inanition ou présentant un mauvais état général sont difficilement mis en état de phylaxie.

k) Enfin, nous avons pu, en opérant sur un grand nombre d'animaux, étudier instant par instant, les variations du pouvoir phylactique en fonction du temps et en fonction des doses phylactisantes injectées.

*
**

Deux autres séries d'expériences ont encore été poursuivies d'une façon plus ou moins indépendante

et dont les résultats nous intéressent au plus haut point.

La première série, basée sur les travaux d'Averseng, Jaloustre et Merin; de Fischer et Wohlers, etc... recherchent l'agent actif qui détermine le pouvoir anagotoxique et phylactique des eaux minérales.

La seconde série, commencée par Billard et les élèves Dodel et Delaville, cherche plutôt à préciser le mécanisme de ces phénomènes dans l'organisme lui-même. M. Loeper, en collaboration avec Mougeot et Aubertot, cherche dans cette voie la solution du problème. Dans le chapitre suivant, nous chercherons une interprétation rationnelle des faits expérimentaux à la lumière des résultats de ces deux séries de recherches.

CHAPITRE III

INTERPRÉTATION DES FAITS EXPÉRIMENTAUX

Malgré que l'anagotoxie et la phylaxie ne soient connues que depuis une date relativement récente, un grand nombre de faits sont venus embrouiller plutôt la question que de l'éclaircir. Cela prouve évidemment qu'il s'agit là de phénomènes très complexes, mais cela impose la nécessité d'un exposé clair des faits afin d'en pouvoir tirer un certain nombre de considérations théoriques.

Nous étudierons donc successivement les trois points principaux du problème.

1° Caractères communs et particuliers de chaque catégorie de faits entrant dans le cadre de la phylaxie.

2° Éléments actifs des eaux minérales au point de vue de leur pouvoir protecteur.

3° Mécanisme de l'anagotoxie et de la phylaxie.

*
* *

Nous avons déjà dit qu'il y avait des divergences de vue entre lui-même et ses élèves en ce qui con-

cerne l'unité des phénomènes de phylaxie. Bien que Billard ait considéré tout d'abord que l'action *in vitro* des eaux minérales sur les poisons puisse être considérée comme une neutralisation, il a pensé plus tard que dans tous les cas, il agissait une action au niveau des cellules sensibles même.

Actuellement, Ferreyrolles, Monod et Boucomont séparent nettement la phylaxie proprement dite de l'anagotoxie. L'anagotoxie semble être, sans aucun doute, une neutralisation *in vitro* du poison par l'élément actif de l'eau minérale. Quant aux modalités de cette neutralisation, nous y reviendrons tout à l'heure. Malgré quelques divergences les élèves de Billard sont actuellement d'accord avec Perrin et Cuénot sur la réalité de cette différence.

L'anagotoxie ne se produit donc qu'*in vitro*. Il semble bien que lorsqu'on injecte à un animal, rigoureusement en même temps, mais à des endroits différents, le poison et l'agent protecteur, l'inactivation ne se produit pas (Perrin et Cuénot).

L'anagotoxie se produit indépendamment de l'espèce animale considérée, ce qui n'est pas le cas pour la phylaxie.

Il semble donc s'agir pour les faits, non pas des phénomènes d'un ordre tout à fait nouveau comme la phylaxie, mais simplement d'une action antidotaire. *L'anagotoxie est en somme un antidotisme par les eaux minérales naturelles.*

La phylaxie proprement dite, par contre, est un phénomène qui se produit essentiellement *in vivo*.

Quelle que soit leur opinion, tous les auteurs sont d'accord pour la considérer comme un phénomène exclusivement *cellulaire*. Une substance étrangère injectée dans l'économie — si elle est diffusible — atteint les tissus et se manifeste au niveau des organes sensibles par des phénomènes d'intoxication. Tout porte à croire que poison d'une part, agent phylactique d'autre part, se rencontrent au niveau des cellules sensibles et que la phylaxie consiste en la neutralisation ou le déplacement du poison au sein même du protoplasme.



Quels sont les corps qui, parmi les éléments constitutifs des eaux minérales, jouent le rôle d'agent phylactiques?

Cette question a été posée par Billard lui-même et a été analysée de près par Perrin et Cuénot.

Une première hypothèse est celle de la *radioactivité*. Divers auteurs, cités plus haut, ont trouvé que les corps radioactifs, en particulier le Thorium X, étaient capables d'inactiver divers poisons, dont le sulfate de spartéine.

Il ne semble pas cependant que ce soit leur radioactivité qui confère aux eaux minérales leur pouvoir phylactique. Perrin et Cuénot ont constaté la conservation du pouvoir phylactique des eaux de Bussang très anciennes, ayant perdu toute radioactivité. D'ailleurs des expériences effectuées sur des

eaux de Luchon ont montré que la source la plus radioactive (Lepape) s'est montrée dépourvue de pouvoir phylactique.

Une deuxième hypothèse pourrait mettre en cause les *colloïdes* qui se trouvent dans les eaux. Cependant, Perrin et Cuénot d'une part, Violle et Giberton d'autre part, ont vu que la filtration sur colloïdion n'enlève rien du pouvoir phylactique des eaux. Il ne s'agit donc pas de *précipitation*, ni d'*absorption* du poison par un agent phylactique colloïdal.

Il reste donc une troisième hypothèse, celle-là pleinement confirmée par l'expérimentation : l'intervention des *électrolytes*.

Les travaux de Violle et Giberton, de Mugeot et Aubertot, de Perron et Cuénot ont même réussi à réaliser la phylaxie à l'aide de certains électrolytes se trouvant dans les eaux minérales. C'est ainsi que les carbonates de métaux bivalents et polyvalents neutralisent la spartéine, le picROTOXINE et la toxine diphtérique.

Violle et Giberton ont surtout insisté sur l'importance de l'ion calcium, tout en reconnaissant la complexité du phénomène. « Si, en effet — disent-ils — on compare les tableaux d'analyse des différentes eaux minérales qui se sont montrées antitoxiques vis-à-vis du sulfate de spartéine, on ne voit pas que ces eaux soient plus riches en calcium que certaines eaux minérales qui se sont montrées démunies du même pouvoir antitoxique; parfois même c'est tout l'opposé. Il faut bien alors envisager

que certaines associations salines (ou autres) peuvent renforcer ou atténuer les propriétés antitoxiques du calcium. »

Il ne semble d'ailleurs pas que le pouvoir phylactique soit particulier au calcium. Plusieurs ions métalliques doivent pouvoir posséder cette particularité et ils ont probablement des affinités spéciales pour chaque poison. Telle est tout au moins l'opinion de Billard, de Mougeot et Aubertot et de Perrin et Cuénot.

* * *

Un procédé expérimental extrêmement intéressant a aidé encore à étayer cette hypothèse électrolytique de la phylaxie des eaux minérales. Nous voulons parler de la *lipo-précipitation* des actions actives des eaux minérales mise au point par Billard et par Delaville.

Ces auteurs ont additionné des eaux de différentes sources de trois sels d'acides gras : le palmitate, l'oléate et le stéarate de soude. Voilà les faits qu'ils constatent :

Les eaux traitées par le *palmitate de soude* (Mont-Dore pour la spartéine; Bourboule pour la toxine tétanique; Saint-Nectaire pour la toxine diphtérique) perdent leur pouvoir phylactique d'une façon complète.

L'*oléate de soude* ne leur fait perdre qu'une partie de leurs propriétés phylactiques; le *stéarate* laisse intact leur pouvoir protecteur.

L'explication de ces faits, d'après Billard, est la suivante :

1° Les palmitates précipités par les électrolytes des eaux minérales phylactisantes entraînent dans leurs floculats tous les ions qui phylactisent.

2° Les oléates précipités par les électrolytes de ces mêmes eaux n'entraînent qu'une partie des ions phylactisants.

3° Les stéarates précipités laissent libres dans les eaux minérales les ions phylactisants.

4° Les électrolytes entraînés par les floculats de savon sont différents avec les divers savons que nous avons étudiés.

De la constatation de ces faits il n'y a qu'un pas pour émettre une hypothèse selon laquelle la phylaxie, dans l'organisme, apparaît par un mécanisme analogue à celui qu'on réalise dans les expériences ci-dessus. Les lipoïdes entourant le corps cellulaire formeraient avec certains ions phylactisants un complexe qui empêcherait la fixation du poison. En d'autres termes les lipoïdes cellulaires fixent les ions phylactisants et se trouvent en quelque sorte saturés et incapables de fixer le poison.

Telle est, dans son essence, la théorie de Billard concernant la phylaxie. Elle implique la réalité d'un grand nombre de faits qui ont besoin d'être encore vérifiés et que nous ne pouvons admettre actuellement que d'une façon provisoire.

Selon cette conception, le poison et l'agent phylactisant auraient les mêmes affinités cellulaires. Or, cela reste encore à démontrer, car l'agent phylactisant ne détermine aucun phénomène toxique. Le temps que nécessite l'établissement de la phylaxie dépendrait de la vitesse de diffusion respective du poison et de l'agent phylactique. Il y a là ce que Billard appelle « la course au névraxe ».

Mais le point le plus important qu'il faudrait pouvoir démontrer avant de pouvoir admettre définitivement l'interprétation de Billard, c'est le rôle *prédominant des lipoides* dans la fixation cellulaire des substances.

On sait qu'un des problèmes les plus importants et les plus ardu de la physiologie générale est constitué par la *perméabilité cellulaire*. La cellule vivante poursuit des échanges avec le milieu : elle se nourrit de substances venues de dehors et elle rejette ses produits de désassimilation. Le mécanisme intime des échanges de la cellule avec le milieu a été l'objet d'hypothèses ingénieuses, mais l'ignorance la plus complète plane encore sur la vérité. Nous rappelons qu'au siècle dernier la membrane cellulaire était considérée comme une membrane semi-perméable, mais cette hypothèse a été abandonnée depuis longtemps. Parmi les explications modernes, celle d'Overton est une des plus connues. Cet auteur a admis que les substances grasses et lipoidiques (parmi lesquelles Billard a classé les savons) s'accumulent, du fait de la tension superficielle, à la surface de la cellule et

que ce sont elles qui constituent la membrane cellulaire. C'est manifestement à la théorie d'Overton que s'est rallié Billard en supposant que la phylaxie consistait en une fixation de certains ions par les lipoides cellulaires. Mais sachons que la théorie d'Overton est loin d'être admise par tous les auteurs. Ainsi, à la suite des travaux physico-chimiques de Langmuir sur les « films » monomoléculaires, on tend à donner à la membrane cellulaire une tout autre signification que celle donnée par Overton. On suppose, d'autre part, que le protoplasme est essentiellement *un complexe* lipo-protéique et que les lipoides cellulaires n'y jouent pas un rôle autonome. D'ailleurs, il y a longtemps, Guillain, Laroche et Grigant ont montré le rôle des protéiques dans la fixation des poisons par la cellule nerveuse.

*
* *

Nous ne pouvons pas attaquer actuellement la théorie de Billard qui reste, sans conteste, l'explication la plus rationnelle et la plus plausible des phénomènes de phylaxie. Il nous faut faire des réserves sur le rôle prédominant des lipoides dans la fixation de l'agent phylactique comme aussi dans celle du poison. Peu nous importe d'ailleurs que ce soient les lipoides ou les autres constituants de la cellule qui agissent. L'essentiel est d'insister sur le fait que la phylaxie est un *phénomène cellulaire*. C'est au sein même du protoplasme des cellules sensibles que poison et agent phylactique se rencontrent.

Comme Billard lui-même, Perrin et Cuénot se proposent d'expliquer ces faits par deux hypothèses possibles :

1° L'affinité du poison est plus forte pour l'agent phylactique que pour le protoplasme et les deux s'unissent pour donner un corps atoxique;

2° L'affinité du protoplasme est plus grande pour l'agent phylactique que pour le poison, de telle sorte que le premier se substitue facilement au second.

Ces deux mécanismes constituent les deux catégories du phénomène que Perrin et Cuénot appellent la *métathèse*.

Alors que Billard a pensé que le second mécanisme répondait à tous les cas de phylaxie, Perrin et Cuénot sont d'avis qu'il y a dans la phylaxie deux catégories distinctes : la phylaxie immédiate ou métathèse de seconde manière et la phylaxie médiate ou métathèse de première manière. Tous les cas de phylaxie par les eaux minérales correspondraient à la phylaxie médiate.

Telle est la position actuelle de la question du mécanisme des phénomènes phylactiques. Il est incontestable que des faits solidement établis, permettent d'attribuer aux eaux thermales des propriétés thérapeutiques considérables. Ce qui reste discuté c'est le mécanisme de ces propriétés.

CHAPITRE IV

CONSEQUENCES THÉRAPEUTIQUES

Avant de découvrir la phylaxie, Billard a livré une hypothèse nouvelle sur la nature des phénomènes anaphylactiques qui aurait comme cause une perméabilité anormale de la cellule pour certains produits. L'injection préparante détermine cette perméabilité anormale et l'injection déchaînante produit son effet grâce à cette nouvelle propriété de la cellule.

En coordonnant cette théorie avec celle de la phylaxie, Billard distingue deux propriétés principales des eaux minérales :

a) Propriété désensibilisante ou « désanaphylactisante » annulant l'action de l'injection préparante.

b) Propriété phylactisante, protégeant l'organisme contre l'action de certains poisons.

En appliquant sur cette classification la théorie de Billard, Delaville distingue deux catégories d'eaux thermales :

a) eaux dont la tension superficielle diminue lorsqu'on les additionne d'un savon, et qui contiennent surtout des cations monovalents;

b) eaux dont la tension superficielle baisse peu et qui renferment avant tout des cations bivalents ou polyvalents.

Certaines eaux, comme celles de la Bourboule, possèdent les deux propriétés.

* *
* *

« Rien ne ressemble d'aussi près à l'action des poisons que celle des causes morbifiques » a dit Claude Bernard. La phylaxie, comme procédé préventif et vraisemblablement aussi comme procédé curatif, est donc destinée de jouer un rôle considérable aussi bien en thérapeutique générale que dans l'hydrologie médicale.

Des esprits sceptiques ont pu dire que la crénothérapie est dépourvue de bases scientifiques et qu'elle ne constitue qu'un procédé empirique. Ce reproche ne peut désormais être adressé à la thérapeutique par les eaux minérales, depuis les travaux de Billard.

« Il semble bien que l'évolution de l'hydrologie expérimentale se soit faite en trois périodes, disent Loeper, Mougeot et Aubertot.

« Dans la première, qui débute avec Billard en 1905, puis Fleig en 1907 et Ferreyrolles (1), on s'efforce à déterminer les propriétés biologiques des eaux mi-

1. *Recherches expérimentales sur la tolérance des eaux minérales*
Soc. d'Hydrol., 18 déc. 1905.

nérales... Dans la deuxième phase, inaugurée dès 1928 par Billard et ses élèves et par nous-mêmes, on cherche si une précipitation élective de certains ions ne supprime pas ces procédés biologiques. Enfin s'ouvrira bientôt une troisième phase, dans laquelle les physico-chimistes détermineront avec toute la précision désirable ce quelque chose de mystérieux auquel nous devons les propriétés biologiques : anti-anaphylactique, phylactique et zymnathénique, des eaux minérales. »

Il n'est pas douteux que désormais les médications de chaque source thermale pourront et devront être posées à l'aide de la connaissance du *tropisme* de chaque eau pour certains poisons.

Des perspectives nouvelles et illimitées s'ouvrent ainsi devant l'hydrologie de l'avenir. De nouvelles recherches ne tarderont pas à préciser les propriétés phylactiques des sources thermales contre les substances toxiques responsables des maladies chroniques et aiguës. L'hydrologiste de l'avenir disposera de moyens puissants et infaillibles contre chaque cas, moyens que lui aura indiqué l'expérimentation dont la voie a été ouverte par les recherches magnifiques de Billard.

CONCLUSIONS

1° Découverte par Billard, la phylaxie est essentiellement une protection de l'organisme contre les poisons se fixant sur les centres nerveux. Elle se distingue très nettement de tous les autres procédés connus jusque-là : immunité, accoutumance, antagonisme et antidotisme.

2° Parmi les phénomènes rangés dans le cadre de la phylaxie par Billard, il y a lieu de distinguer, d'une part le *pouvoir anagotoxique*, neutralisation des poisons *in vitro* par certaines eaux minérales, d'autre part la *phylaxie* proprement dite qui est un phénomène essentiellement cellulaire se produisant *in vivo*.

3° Le pouvoir anagotoxique semble être un cas particulier d'antidotisme, alors que la phylaxie est une sorte de blocage de la cellule sensible par l'agent phylactique, la rendant insensible à la substance toxique. C'est là tout au moins l'explication de Billard qui semble jusqu'à présent inattaquable.

4° Les eaux minérales phylactiques semblent agir grâce à la présence de certains ions métalliques biva-

lents et polyvalents, ainsi que la lipi-précipitation a permis de le mettre en évidence.

5° La notion de la phylaxie ouvre de nouvelles perspectives devant l'hydrologie médicale. Les faits expérimentaux vont pouvoir permettre de poser les indications de chaque station thermale, en mettant en évidence le *tropisme* particulier de chacune des eaux.

Vu : le Doyen,
BALTHAZARD.

Vu : le Président de la thèse,
M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer:
le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Aversenq, Jaloustre et Maurin. — Neutralisation de la toxicité de divers poisons par le thorium X (C. R. Ac. Sciences, 1930, t. CXCI, p. 734).

Billard (G.). — Pouvoir anagotoxique des eaux de La Bourboule et du Mont-Dore sur le sulfate de spartéine (C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 982).

— Pouvoir anagotoxique des eaux de Châtelguyon sur le venin de vipère (C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCIV, p. 1140).

— Pouvoir anagotoxique *in vitro* et *in vivo* des eaux de Saint-Nectaire sur la toxine diphtérique (C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 74).

— Pouvoir anagotoxique des eaux minérales d'Auvergnes sur les venins et les toxines (Centre médical, 1926, n° 8-9, p. 11).

— Pouvoir anagotoxique de quelque eaux minérales d'Auvergne sur certaines neurotoxines (La Presse médicale du 26 janvier 1917, p. 113).

— Phylaxie non spécifique. Phylaxie par certaines eaux minérales (Progrès médical, 1927, n° 20).

— La Phylaxie (Journ. de Phys. et Patho. génér., 1928, t. XXVI, p. 43).

— La Phylaxie. Paris, Doin, 1931.

Billard (G.) et Courtial. — Pouvoir anagotoxique *in vivo* de l'eau de La Bourboule sur la toxine tétanique (C. R. Soc. Biol., 1926, t. XCV, p. 13).

- Calmette.* — Les venins, les animaux venimeux et la sérothérapie antivenimeuse. Paris, Masson, 1907.
- Crispon (Mlle S.) et Maurin (M. E.).* — Variations de la toxicité du sulfate de spartéine sous l'influence de certaines solutions aqueuses naturelles (Toulouse médical, 15 décembre 1929).
- Dodel (P.).* — Données expérimentales relatives aux phénomènes de Phylaxie. Thèse de Doctorat ès-sciences, Lyon, 1929.
- Dufour et Duhamel.* — Société médicale des hôpitaux, mars 1925 et avril 1926.
- Dujarric de la Rivière, Tissier (M.) et Lafaille.* — Sur les effets des toxines diphtérique et tétanique chez les animaux soumis à l'action de certains poison (C. R. Soc. Biol., 1927, XCVII, p. 609).
- Ferreyrolles.* — La phylaxie par les eaux minérales (Ann. de la Soc. d'Hydr. et Clim. méd. de Paris, 17 mars 1930).
- Ferreyrolles, Monod et Boucomont.* — La Phylaxie (Pouvoir phylactique des eaux minérales françaises) (Rapp. à la Soc. d'Hydr., 23 mars 1931).
- Fischer et Wohlers.* — Action de l'émanation de Radium sur les bactéries et leurs toxines (C. R. Soc. Biol., 1927, XCVI, 507).
- Laville.* — Modifications des propriétés phylactiques des eaux minérales par les savons et réciproquement des savons par les eaux minérales. Thèse Pharm., Toulouse, 1928-1929.
- Loeper, Mougeot et Aubertot.* — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales (Presse médicale, 23 février 1927).
- Loeper et Mougeot.* — La lipo-sélection des cations (C. R. Acad. Sc., février 1932).
- Loeper, Mougeot et Aubertot.* — La lipi-précipitation des

actions spécifiques et la détermination du pouvoir protecteur et zymosthénique des eaux minérales. (Presse méd., 23 avril 1932).

Marie et Tiffeneau. — Etude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes (Ann. Inst. Pasteur, 1908, XXII, 289 et 644).

Mougeot et Aubertot. — Sur le pouvoir phylactique des eaux minérales (Bull. de méd., 1931, CV, 355).

Perrin et Cuénot. — Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique des eaux minérales (C. R. Soc. Biol., 1929, CHI, 1035).

— Contribution à l'étude du pouvoir anagotoxique et de la phylaxie (Journal de Phys. et Path. gén., 1931, XXIX, 477; 1931, XXIX, 717; 1932, XXX, 87).

Tzanck. — Immunité, intolérance, biophylaxie. Paris, Masson, 1932.

Violle et Giberton. — Propriété antitoxique du calcium vis-à-vis du sulfate de spartéine (C. R. Ac. Sc., 1929, CLXXXVIII, 1181; Presse méd., 20 juillet 1929).

